ITEM 243 : INSUFFISANCE SURRENALE

- **Insuffisance surrénale** : pathologie rare (1 cas/10 000 hbts), potentiellement grave en cas d'insuffisance surrénale aiguë
- **Insuffisance surrénale périphérique** = **primaire** (**maladie d'Addison**) : déficit glucocorticoïde et minéralocorticoïde
- **Insuffisance surrénale secondaire = corticotrope** : atteinte de la lignée glucocorticoïde sans atteinte minéralocorticoïde

Physiopathologie	- 3 zones : **glomérulée** ➝ minéralocorticoïdes, **fasciculée** ➝ glucocorticoïdes, **réticulée** ➝ androgènes	
	Gluco-corticoïdes	= CRH hypothalamique ➝ ACTH hypophysaire ➝ synthèse de cortisol surrénalienne - Cycle nycthéméral : **pic entre 7 et 9h**, **minimum entre 0 et 2h** - Action : - Stimulation de la **néoglucogenèse** (effet hyperglycémiant) - Stimulation du **catabolisme protidique** - Stimulation de la **lipogenèse** (viscérale et facio-tronculaire) - Inhibition de la sécrétion d'ADH - Action **stimulante sur le système nerveux central** - Effet **anti-inflammatoire** et **antipyrétique** - Stimulation du **tonus vasculaire** - **Effet minéralocorticoïde à forte dose** ➝ L'ACTH à forte concentration stimule les récepteurs cutanés, favorisant la synthèse de **mélanine**
	Minéralo-corticoïdes	= **Aldostérone**, régulé par le **système rénine-angiotensine-aldostérone** (indépendant de l'ACTH) - Action essentiellement rénale : rétention sodée et excrétion de potassium - Carence : **hypovolémie** par perte de sel + **hyperkaliémie**
	Androgènes	= **DHEA** surtout : stimulé par l'ACTH - Carence : dépilation chez la femme

INSUFFISANCE SURRENALE PERIPHERIQUE

Diagnostic	C		= Tableau peu spécifique, de début généralement insidieux : **- Asthénie** (physique, psychique, sexuelle) : constante, de survenue progressive, à prédominance vespérale - **Amaigrissement** avec **anorexie** : constant, multifactoriel, avec conservation d'une appétence pour le sel **- Hypotension artérielle** : fréquente, majorée à l'orthostatisme avec **pouls peu frappé** **- Mélanodermie** (80% des cas, spécifique) : apparition parfois tardive, au niveau des plis palmaires, des ongles, des cicatrices mais prédominant sur les zones exposées, **tâches ardoisées** sur les muqueuses buccales - **Nausées**, voire **vomissements, douleur abdominale, diarrhée** ➝ suspecter une décompensation aiguë - **Aménorrhée** courante chez la femme - Autre (inconstant) : **crampe musculaire, pseudo-paralysie, syndrome dépressif**, **ictère cholestatique néonatal**
	Bio		**- Ionogramme : normal** ou **hyponatrémie** et **hyperkaliémie** avec **fuite sodée (↗ natriurèse)** **- Hypoglycémie :** rare chez l'adulte (en dehors des poussées), plus fréquent chez l'enfant - NFS : **anémie modérée** normochrome normocytaire, **leuconeutropénie**, **hyperéosinophilie**
	PC	➝ En cas de suspicion clinique forte : ne pas attendre le résultat des dosages pour débuter le traitement	
		Dosages statiques	- **Cortisolémie à 8h** : . Affirme le diagnostic si cortisolémie effondrée < 50 ng/ml (5 µg/dL, 138 nmol/L) . Fonction cortico-surrénalienne normale si cortisolémie > 180 ng/ml (18 µg/dL, 500 nmol/L) - Non concluant si 50 à 180 nmol/L ➝ **test dynamique** - **ACTH à 8h** : ACTH élevée > 100 pg/ml en cas d'insuffisance surrénalienne périphérique - **Aldostérone** et **rénine** : aldostérone normale ou basse avec rénine active plasmatique élevée ➝ Le dosage du cortisol urinaire des 24h n'a pas d'intérêt (aucune valeur seuil basse)
		Test au Synacthène ordinaire	= Injection IM ou IV de 0,5 mg de Synacthène® (analogue de l'ACTH) avec dosage de la cortisolémie à 30 minutes et/ou à 1h - Réponse normale : ↗ cortisolémie > 180-210 ng/ml ➝ élimine une insuffisance surrénalienne périphérique (peut être faussement normal en cas d'insuffisance corticotrope) - Réponse insuffisante (absence d'élévation) : affirme le diagnostic d'insuffisance surrénalienne

Diagnostic	PC	→ En pratique : - **Cortisol de 8h** effondré et **ACTH** élevée : affirme l'insuffisance surrénalienne périphérique - **Test au Synacthène®** en cas de doute (cortisolémie à 8h normale) - **Femme enceinte** ou **sous pilule oestroprogestative** : ↗ valeurs seuils de cortisol - **Nourrisson** (absence de rythme circadien du cortisol dans les 1er mois de vie) : répéter les dosages, instaurer un traitement en cas de forte probabilité, répéter l'évaluation à distance par test au Synacthène®
Etiologie	**Rétraction corticale auto-immune** 60%	= Cause la plus fréquente : prédominance féminine (3/1), surtout avec atcds d'auto-immunité - Isolée ou associée à d'autres MAI : thyroïdite d'Hashimoto **(syndrome de Schmidt**), **poly-endocrinopathie** (diabète, insuffisance ovarienne, maladie de Biermer, maladie coeliaque, vitiligo…) - **Ac anti-21 hydroxylase** : inconstant (80-90% des cas), transitoire (disparition lors de l'évolution) **- Scanner surrénalien** : atrophie bilatérale des surrénales → Diagnostic par argument de fréquence, en l'absence d'argument en faveur d'une tuberculose
	Tuberculose bilatérale des surrénales 20%	= Localisation surrénale du BK, suite à une dissémination hématogène, parlante plusieurs années après la 1ère localisation de tuberculose (diagnostiqué ou non) - Terrain : transplanté, originaire d'une zone d'endémie tuberculeuse (Afrique Noire, Europe de l'Est…), diabétique, immunodéprimé, atcds de tuberculose 10-15 ans auparavant **- TDM surrénale** : hypertrophie surrénale à la phase initiale, puis atrophie ± calcifications bilatérales au niveau des surrénales (50% des cas, quasi-pathognomonique, visible aussi en ASP) **- RP** ou **scanner thoracique** : séquelles de tuberculose → Bilan systématique à la recherche d'autres localisations : urinaire, ophtalmique, osseuse…
	Patient VIH +	= Fréquente, généralement à un stade avancé : - Localisation surrénalienne d'une **infection opportuniste** (**CMV** ++, **toxoplasmose, BK, mycobactérie atypique, cryptococcose, histoplasmose**) ou d'une **pathologie maligne** (**lymphome**) - Iatrogène : **kétoconazole**, **rifampicine**… → Evoquer aussi une insuffisance corticotrope par **atteinte hypophysaire** (CMV, lymphome…) ou **prise de corticoïdes** (même à dose modérée, potentialisée par le ritonavir)
	Cause vasculaire	- **Nécrose bilatérale des surrénales** sur état de choc - **Thrombose** ou **embolie** des vaisseaux surrénaux - **Hémorragie bilatérale** : **syndrome de Waterhouse-Friedrichsen** (sur purpura fulminans), **coagulopathie** (CIVD, thrombopénie à l'héparine, accident des anticoagulants), **traumatisme, chirurgie**
	Iatrogène	- **Surrénalectomie bilatérale, radiothérapie** - **Anti-cortisolique de synthèse** : **mitotane, kétoconazole, métyrapone** (Métopirone®)
	Autres	- **Métastases surrénaliennes bilatérales** : **cancer pulmonaire** ++, **digestif, rénal, sein, ORL…** - **Lymphome** - Maladie infiltrative : **sarcoïdose, amylose**…
Cause pédiatrique	**Bloc enzymatique = Hyperplasie bilatérale des surrénales**	= Anomalie enzymatique congénitale, transmission essentiellement autosomique récessive, dans 95% des cas par **déficit en 21-hydroxylase** (accumulation du précurseur = **17-OH-progestérone**) - ↗ ACTH : **hyperplasie des surrénales** - Accumulation de précurseur androgénique : **hyperandrogénie** - Autres mutations (< 5%) : **déficit en 3β-hydroxy-stéroïde déshydrogénase**, **mutation du gène STAR** (*Steroidogenic Acute Regulatory*) → un dépistage néonatal normal n'élimine pas le diagnostic
		Forme complète : - **Insuffisance surrénale néonatale** : déshydratation avec perte de sel, troubles digestifs - **Pseudohermaphrodisme** chez la fille (virilisation d'un fœtus de sexe féminin) - **Hyperplasie surrénale** → Dépistage systématique par dosage de la 17-OH-progestérone à J3
		Forme incomplète (dissociée) : - **Pseudo-puberté précoce** chez le garçon - **Hyperpilosité précoce, trouble du cycle, hirsutisme, infertilité** chez la fille - **Insuffisance surrénalienne** partielle ou absente - Diagnostic : dosage de la 17-OH-progestérone ± après Synacthène® si doute
		TTT : - **Hormonothérapie substitutive complète** si forme complète - **Hormonothérapie freinatrice** (pour ↘ ACTH) si forme incomplète - **Enquête génétique** : dépistage des parents, diagnostic prénatal
	Adrénoleuco-dystrophie	= Anomalie génétique récessive liée à l'X par **accumulation d'acides gras à très longue chaîne** : atteinte des **surrénales** et **troubles neurologiques** par démyélinisation de la substance blanche - Terrain : garçon ou homme jeune, atcds familiaux, encéphalopathie dégénérative

	Autre (rare)	- **Hypoplasie congénitale des surrénales** (mutation DAX1) - **Syndrome de résistance à l'ACTH :** mutation inactivatrice du récepteur de l'ACTH
Bilan	- **Dosage des Ac anti-surrénales** → leur absence n'élimine pas la cause auto-immune - **Scanner surrénalien** - Recherche d'argument en faveur d'une tuberculose surrénale : **RP, IDR, ASP** - **Sérologie VIH**	
TTT	→ Urgence thérapeutique : à débuter sans attendre le résultat des dosages hormonaux en cas de suspicion diagnostique	
	Traitement substitutif	= Traitement **à vie**, à ne jamais interrompre : mise en place lors d'une courte hospitalisation - **Glucocorticoïde** = **hydrocortisone** : 15 à 25 mg/j en 2-3 prises (dose plus élevée le matin) **- Minéralocorticoïde = fludrocortisone** : 50 à 150 µg/j en 1 prise
	Traitement associé	**- Tuberculose surrénalienne** : quadrithérapie antituberculeuse **- Syndrome de Schmidt** : hormonothérapie surrénale et thyroïdienne (débutée en même temps) - Chez le nourrisson : **supplémentation sodée** pendant les 1er mois de vie
Education thérapeutique	RHD	- **Régime normosodé** ++ - **Eviter l'automédication** (surtout diurétique et laxatif) et millepertuis, réglisse et jus de pamplemousse
	Outils de sécurité	- **Carte** d'insuffisant surrénalien - Avoir des comprimés d'hydrocortisone et fludrocortisone en permanence sur soi - **Hydrocortisone injectable** avec matériel d'injection
	Situation à risque	- Arrêt de traitement ou traitement inadapté - Traumatisme - Stress - Abus de médicament (laxatif, diurétique) - Fièvre, infection - Grossesse - Régime sans sel - Coup de chaleur, exercice physique - Voyage
	CAT en cas d'urgence	- **Injection d'hydrocortisone** (100 mg SC) si : ≥ 2 vomissements ou ≥ 2 diarrhées en moins de 12h ou en cas de troubles de conscience - **Adaptation du traitement oral en cas de situation à risque** : prise immédiate de 1 ou 2 comprimés, doubler ou tripler la dose de traitement habituel - **Education du médecin traitant** : vérifier l'adaptation de posologie, dépistage des signes d'insuffisance surrénalienne aiguë, injection d'hydrocortisone si besoin
	CAT en cas de chirurgie	- Injection de 100 mg d'**hydrocortisone IM ou IV** initialement - En cas de chirurgie majeure: 100 mg/24h IVSE (ou 25 mg IV toutes les 6h) jusqu'à reprise d'alimentation - Retour à l'hydrocortisone *po* : à dose triplée, répartie en 3-4 prises, puis ↘ progressive - Arrêt de la fludrocortisone et reprise lorsque doses d'hydrocortisones < 50 mg/j
Suivi	→ Adaptation des doses à la clinique ++ : selon l'asthénie, le poids, la pression artérielle - **Signes de surdosage** en hydrocortisone : **gonflement et rougeur du visage, prise de poids, HTA**… - **Signes de surdosage** en fludrocortisone : **OMI, HTA**… - **Signes de sous-dosage : asthénie, nausées, hypotension orthostatique** - Biologie : - **Rénine plasmatique** = utile pour l'adaptation de la fludrocortisone : ↗ si sous dosage, ↘ si surdosage - Cortisolémie et ACTH = inutile pour l'adaptation de l'hydrocortisone	

POLYENDOCRINOPATHIE AUTO-IMMUNE

= Affection d'origine auto-immune pouvant toucher plusieurs organes endocriniens

Type 1	= Mutation du facteur de transcription **AIRE** : à transmission autosomique récessive **- Hypoparathyroïdie** **- Candidose** **- Insuffisance surrénale** - Plus rarement : **hépatite, malabsorption, hypogonadisme, hypoplasie de l'émail dentaire, vitiligo, alopécie, maladie de Biermer, hypothyroïdie, diabète, maladie cœliaque**…
Type 2	= **Syndrome de Schmidt** : plus fréquente, à transmission autosomique dominant - **Insuffisance surrénale** - **Thyroïdite de Hashimoto** - **Maladie de Basedow** - **Diabète de type 1** - Autres : **myasthénie, vitiligo, gastrite auto-immune, maladie de Biermer, alopécie**…

INSUFFISANCE CORTICOTROPE

= Carence en CRH et/ou ACTH d'origine hypothalamo-hypophysaire, **s**ans atteinte de la fonction minéralocorticoïde
- Cause : - **Interruption d'une corticothérapie prolongée** : cause la plus fréquente
- **Insuffisance antéhypophysaire** : **adénome hypophysaire** ++, **hypophysite, sarcoïdose, traumatisme, chirurgie**…

Diagnostic	C	= Signes cliniques moins marqués (notamment hypotension et troubles digestifs) **- Asthénie** - **Pâleur, dépigmentation cutanée** (même sans anémie) ➙ absence de mélanodermie - **Signes d'adénome hypophysaire** : hypogonadisme, hypothyroïdie, diabète insipide, céphalées, trouble visuel… **- Décompensation peu marquée** (due à l'absence d'hypoaldostéronisme)	
	Bio	- **Hyponatrémie de dilution** fréquente, mais kaliémie normale - **Hypoglycémie** surtout en cas d'insuffisance somatotrope	
		Dosage statique	- **Cortisolémie à 8h basse** avec **ACTH inadaptée** (normale ou basse) - Aldostérone et rénine normales ou légèrement abaissées
		Dosage dynamique	- **Test au Synacthène®** : absence d'élévation ou normal dans 10% des cas (par inertie surrénale) ➙ Un test au Synacthène® faible normal n'élimine pas une insuffisance corticotrope - **Test au Synacthène® retard** : positif - **Test à la Métopirone® o**u **hypoglycémie insulinique** (en cas de test au Synacthène® normal avec suspicion diagnostique forte) : en milieu hospitalier
Cortico-thérapie au long cours		= **Insuffisance corticotrope constante** (par rétrocontrôle négatif sur l'ACTH) avec **phénomène de mise au repos des surrénales** (absence de sécrétion de cortisol en réponse à l'ACTH) temporaire - Risque de **décompensation surrénalienne** en cas d'agression (stress, chirurgie…) à dose < 5-7 mg/j : majoration transitoire du traitement (10-15 mg/j) ou substitution par hydrocortisone (40-60 mg) - Patient à risque : dose > 7.5 mg/j pendant 3 semaines, syndrome de Cushing sous corticoïdes, prise de ritonavir ➙ Les patients à risques doivent être considérés comme potentiellement en insuffisance corticotrope dès la décroissance ou l'arrêt des corticoïdes	
		Signes cliniques	- **Asthénie, douleurs musculaires, troubles digestifs** ➙ A différencier d'un **syndrome de sevrage aux corticoïdes** : fatigue, troubles de l'humeur
		Prévention	= Lors de l'arrêt envisagé de la corticothérapie (dose journalière < 5 mg) - **Traitement substitutif par hydrocortisone** à 20 mg le matin pendant 2 à 4 semaines - **Test au Synacthène®** : - Test positif = **sécrétion surrénalienne** : arrêt - Test négatif = **inertie surrénalienne** : poursuite de l'hydrocortisone - Test renouvelé à distance sous hydrocortisone (3-6 mois)

INSUFFISANCE SURRENALE AIGUË

Cause		- **Insuffisance surrénale chronique décompensée** (cas le plus fréquent) ➙ recherche un facteur décompensant - **Bloc enzymatique complet en 21-hydroxylase** chez le nouveau-né - **Hémorragie bilatérale des surrénales** : méningococcémie (syndrome de Waterhouse-Friedrichsen), CIVD, SAPL, accident des anticoagulants, traumatique, chirurgical
Diagnostic		= Pathologie gravissime : toute suspicion d'insuffisance surrénale aiguë en est une jusqu'à preuve du contraire
	C	- **Déshydratation extracellulaire** avec pli cutané, hypotension, jusqu'au **choc hypovolémique** - **Syndrome confusionnel, crises convulsives** (sur l'hyponatrémie et hypoglycémie), voire **coma** - **Troubles digestifs** : **anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée** - **Fièvre** (déshydratation ± infection décompensatrice) - **Douleurs diffuses : myalgies, crampes, lombalgies** ➙ Signes d'orientation : insuffisance surrénale connue, mélanodermie, précédé d'une symptomatologie d'insuffisance surrénale lente (asthénie, anorexie, amaigrissement) ➙ En cas d'**hémorragie bilatérale des surrénales** : syndrome douloureux abdominal inaugural
	Bio	- **Hémoconcentration**, **insuffisance rénale fonctionnelle** - **Hyponatrémie** avec **hyperkaliémie** - **Hypoglycémie** - **Acidose métabolique** - NFS : **anémie, hyperlymphocytose, hyperéosinophilie** - **Natriurèse** conservée - Rarement : **hypercalcémie** fausse (par hémoconcentration) ou vraie
Bilan		➙ Ne doit pas retarder le traitement
	Diagnostic positif	= Si insuffisance surrénale non connue ultérieurement : prélèvement avant le traitement - **Dosage de la cortisolémie et de l'ACTH** en urgence (+ **rénine** chez l'enfant) : cortisolémie effondrée, ACTH élevée (si cause périphérique) ou normale/diminuée (cause centrale) - Complété à distance par un **test au Synacthène® + aldostérone et rénine**
	Diagnostic étiologique	- Cause de l'insuffisance surrénale si non connue : **Ac anti-surrénale, scanner surrénalien**… - Cause de décompensation : infection (**hémoculture, ECBU, RP**), IDM (**ECG, enzymes cardiaques**)…
TTT	Mesures pré-hospitalières	- A domicile (par le médecin ou le patient) : **100 mg d'hydrocortisone IV ou IM, ou SC à défaut** - **Transport médicalisé en milieu hospitalier**
	Mesures hospitalières	➙ Hospitalisation en réanimation ou USI : mesures générales, mesures non spécifiques de coma
		Rééquilibration hydro-électrolytique : - **Remplissage vasculaire** par SSI ± **amine vasopressive** en cas de choc - **Perfusion de NaCl 9 g/L** x **1L la 1ère heure**, puis adaptée à l'hydratation, la glycémie, la kaliémie et la reprise des apports oraux - En cas d'hypoglycémie : **G30% 2 ampoules en IVD** ± renouvelée à 5-10 minutes
		Traitement substitutif : - **Hémisuccinate d'hydrocortisone** : dose initiale de 100 mg IV ou IM, puis perfusion IVSE de 100 mg/24h (ou à défaut 50 mg toutes les 6h) ➙ Un traitement associé par fludrocortisone est inutile et dangereux
		Mesure associée : - Recherche et traitement du facteur déclenchant : antibiothérapie si infection…
		Suite : - Reprise de **l'hydrocortisone** par voie orale après correction de l'état hémodynamique : à dose triplée (> 60 mg/24h), répartie en 3-4 prises, puis diminution progressive en quelques jours jusqu'à dose habituelle - Reprise de la **fludrocortisone** lors les doses d'hydrocortisone sont < 50 mg/j
	Surveillance	- Clinique : PA, FC, FR, saturation, diurèse, température, glycémie capillaire, conscience - Refaire un **ionogramme sanguin** après 4-6h - **ECG** en cas d'hyperkaliémie importante